

数理統計モデルを用いた大腸がん検診の最適化対象年齢層設定に関する研究

研究分担者 福井 敬祐 大阪国際がんセンターセンターがん対策センター 研究員
研究分担者 加茂 憲一 札幌医科大学医療人育成センター 准教授
研究分担者 雑賀公美子 国立がん研究センター社会と健康センター 研究員
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪国際がんセンターセンターがん対策センター 主任研究員

研究要旨

当該がん死亡率減少をアウトカムとした既存の無作為化比較試験においては、通常高齢者は解析の対象とされておらず、対象年齢をこれらの結果から得ることは難しい。高齢者におけるがん検診の評価においては、がん検診における利益のみでなく、不利益を複合的かつ総合的に評価する必要がある。米国やカナダにおいては、マイクロシミュレーションモデルという手法を用いて、各種 RCT およびがん統計資料、人口動態統計などを用いて、受診年齢上限・下限、受診間隔、検診モダリティなどを組み合わせた様々なシナリオ設定の下で、検診の利益・不利益のバランスを検討することにより、最適な受診対象を決定している。本研究では、H26-28 年度厚労科研加茂班において作成した大腸がん検診に関するマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J CRC）を基礎とし、年齢上限を検討するためのモデルの改訂及びデータ収集を行った。CAMOS-J CRC は大腸がん検診の便潜血検査の受診率および精密検査受診率向上による介入効果（特に年齢調整死亡率）を推定するモデルである。30 歳の男性・女性それぞれ 1000 万人の仮想的な集団を始点とし、79 歳までをシミュレートしたものである。本研究では大腸がん検診の年齢上限および検診のモダリティの組み合わせに関する検討を今後行うため、モデルの改訂を行った。本年度は特に年齢上限の設定に優先順位を置き、高齢部分への拡張を行った。不利益に関するデータは Population-based では不足しており、米国の先行研究と同様に、大腸内視鏡検査数に応じた検討とせざるを得ない。また、過剰診断をはじめとした他の不利益指標のデータ収集は今後の課題である。

A．研究目的

当該がん死亡率減少をアウトカムとした既存の無作為化比較試験においては、通常高齢者は解析の対象とされておらず、年齢上限をこれらの結果から得ることは難しい。高齢者におけるがん検診の評価においては、がん検診における利益（例えば死亡率減少）のみでなく、不利益（偶発症の発生等）を複合的かつ総合的に評価する必要がある。米国やカナダにおいては、マイクロシミュレーションモデルという手法を用いて、各種 RCT およびがん統計資料、人口動態統計などを用いて、受診年齢上限・下限、受診間隔、検診モダリティなどを組み合わせた様々なシナリオ設定の下で、検診の利益・不利益のバランスを検討することにより、最適な受診対象を決定している¹⁻⁴。本研究では、H26-28 年度厚労科研加茂班において作成した大腸がん検診に関するマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J CRC）を基礎とし、年齢上限を検討するためのモデルの改訂及びデータ収集を行った。

B．研究方法

先行モデルの概要

H26-28 年度厚労科研加茂班において作成した大腸がん検診に関するマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J CRC）は大腸がん検診の便潜血検査の受診率および精密検査受診率向上による介入効果を推定するモデルである。具体的には、30 歳の男性・女性それぞれ 1000 万人の仮想的な集団を始点とし、79 歳までをシミュレートする。ここでは 2013 年時点の大腸がん検診（便潜血検査）の検診受診率（2）および要精検者の精検受診率を用いた。シミュレーションにより大腸がんの発生状況・死亡状況を再現し、2011 年の累積罹患リスクおよび累積死亡リスクとの合致を確認した（シミュレーション結果と現実データのキャリブレーション）。この仮想集団を用いて、大腸がん検診（便潜血検査）の受診率が男女とも 50%、精検受診率が男女とも 90%を達成された場合の国全体の 75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率の減少割合は、男

性で9.4%、女性で6.2%であった。全てのシミュレーションにおいては統計ソフトRを用いている。

改訂が必要な点

年齢上限の設定に際し、上記先行モデルでは最高年齢が79歳であったため、さらに高齢の年齢階級に対応するモデルに改訂する必要がある。先行モデルでは便潜血検査のみを設定したが、不利益に関する情報を合わせて検討する必要があるため、関連する情報の収集を行った。また、先行モデルにおいてはシミュレーションプログラムの組み方による計算回数・計算負荷が過重となっており、並列計算やスーパーコンピュータの活用といった速度向上改善も必要である。

C. 研究結果

高齢層への拡張

先行モデルでは79歳が上限であったが、99歳まで年齢上限の拡張を行った。がん登録資料や人口動態統計などのキャリアレーション資料も95歳以上を丸めとした5歳階級データを入手した。

検診モダリティの種類

先行モデルでは、便潜血検査による大腸がん検診のみであったが、一次検診として内視鏡検査を組み入れた場合や便潜血検査との併用も考慮できるように拡張を行っている。

不利益データの収集

精密検査（および一次検査）で用いられる大腸内視鏡検査に伴う偶発症発生データを臨床ベースの情報や学会報告などから収集した。モデルの分析結果に関しては大腸内視鏡検査数の増加に伴い、ある一定の割合で偶発症が生じると仮定し、大腸内視鏡検査数を不利益の代替指標とする予定である（JAMAの論文引用）。

計算速度向上

先行モデルにおいては、検診受診パターンの複雑さに伴う受診率設定において、計算負荷が大きかった。今年度、モデルの枠組やプログラミング技法の再検討により、計算速度の向上をはかることができた。今後はスーパーコンピュータの使用も視野に入れ、計算の並列化により、さらなる速度向上を目指す。

新しいマイクロシミュレーションのモデルの枠組及び計算の手順に関する資料を補遺として示す（巻末参照）。

D. 考察

既に開発した大腸がん検診の介入効果による大腸がん死亡率減少の予測モデルであるCAMOS-JCRC Ver. 1.0を改訂し、受診対象年齢の適正化を検討するための理論およびシミュレーションプログラムの準備を行った。本年度は特に年齢上限の設定に優先順位を置き、高齢部分への拡張を行った。不利益に関するデータはPopulation-basedでは不足しており、米国の先行研究と同様に、大腸内視鏡検査数に応じた検討とせざるを得ない。また、過剰診断をはじめとした他の不利益指標のデータ収集は今後の課題である。

次年度以降、複数モダリティの組み合わせの検討や、不利益データとのバランスの検討などを行い、実際の検診受診対象年齢の選定に役立つ資料提供を行う予定である。

E. 結論

最適受診対象年齢に関する設定のうち、特に年齢上限設定の検討に用いる基礎資料作成のための大腸がん死亡率を推計するマイクロシミュレーションモデルの改訂を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tabuchi T, Fukui K, Gallus S, Tobacco Price Increases and Population Interest in Smoking Cessation in Japan Between 2004 and 2016: A Google Trends Analysis, *Nicotine Tob. Res.*, 2018; [in press].

2. K.Kamo, T.Tonda, K.Satoh. Growth analysis using nuisance baseline. *FORMATH*, 16, 1-10, 2017.

3. H.Yanagihara, K.Kamo, S.Imori, M.Yamamura. A study on the bias-correction effect of the AIC for selecting variables in normal multivariate linear regression models under model misspecification. *REVSTAT-Statistical Journal*, 15 (3), 299-332, 2017.

4. Yoshimura A, Ito H, Nishino Y, Hattori M, Matsuda T, Miyashiro I, Nakayama T, Iwata H, Matsuo K, Tanaka H, Ito Y. Recent Improvement in the Long-term Survival of Breast Cancer Patients by Age and Stage in Japan. *J Epidemiol*. 2018; [in press]

5. Okura T, Fujii M, Shiode J, Ito Y, Kojima T,

Nasu J, Niguma T, Yoshioka M, Mimura T, Yamamoto K. Impact of Body Mass Index on Survival of Pancreatic Cancer Patients in Japan. *Acta Med Okayama*. 2018; 72 (2): 129-35

6. Nakata K, Ito Y, Magadi W, Bonaventure A, Stiller CA, Katanoda K, Matsuda T, Miyashiro I, Pritchard-Jones K, Rachet B. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). *Cancer Sci*. 2018; 109 (2): 422-34

7. Matsuda A, Saika K, Tanaka R, Ito Y, Fukui K, Kamo K. Simulation models in gastric cancer screening: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018: [in press]

8. Inoue S, Hosono S, Ito H, Oze I, Nishino Y, Hattori M, Matsuda T, Miyashiro I, Nakayama T, Mizuno M, Matsuo K, Kato K, Tanaka H, Ito Y. Improvement in 5-Year Relative Survival in Cancer of the Corpus Uteri From 1993-2000 to 2001-2006 in Japan. *J Epidemiol*. 2018; 28 (2): 75-80

9. Yamasaki Y, Ishihara R, Hanaoka N, Matsuura N, Kanekata T, Akasaka T, Kato M, Hamada K, Tonai Y, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Ito Y, Yano M, Iishi H. Pethidine hydrochloride is a better sedation method for pharyngeal observation by transoral endoscopy compared with no sedation and midazolam. *Dig Endosc*. 2017; 29 (1): 39-48

10. Yagi A, Ueda Y, Kakuda M, Tanaka Y, Egawa-Takata T, Morimoto A, Iwamiya T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Fukui K, Ito Y, Nakayama T, Kimura T. Descriptive epidemiological study of vaginal cancer using data from the Osaka Japan population-based cancer registry: Long-term analysis from a clinical viewpoint. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (32): e7751

11. Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2017; 47 (9): 863-9

2 . 学会発表

1. 福井敬祐, 伊藤ゆり, 加茂憲一, 片野田耕太, 中山富雄. マイクロシミュレーションモデルを用いた大腸がん検診による死亡率減少効果の推定. 第 28 回日本疫学会学術総会.O-22. (福島市: 3 Feb 2018)

2. 福井敬祐, 伊藤ゆり, 中谷友樹, 近藤尚己. 都道府県別にみた健康格差指標の経年変化. 第 76 回日本公衆衛生学会総会. (鹿児島: 31 Oct. 2017)

3. 加茂憲一, 伊藤ゆり, 福井敬祐, 片野田耕太. シミュレーションモデルを用いた大腸がん死亡リスク低減の定量化. がん予防学術大会 2017 大阪.メインシンポジウム. (大阪市: 16 Jun 2017)

4. 伊藤ゆり. 地域単位の社会経済指標を用いた健康格差指標のトレンド. シンポジウム 21: 公的統計を用いた健康格差指標のモニタリングと対策への活用に向けて. 第 76 回日本公衆衛生学会総会.S21-1. (鹿児島: 1 Nov. 2017)

5. 伊藤ゆり. がん登録データで研究しよう! ~よりよいがん対策のために~ : 学術委員会シンポジウム『new mission, a new hope』. 日本がん登録協議会 第 26 回学術集会. (松山市: 2017 年 6 月 9 日 2017)

6. Kamo K, Fukui K, Ito Y, Katanoda K. Microsimulation model for colorectal cancer to estimate effect of FOBT screening programme and improvement in cancer care in Japan: CAMOS-J CRC. Symposium 6: Decision Making Tool for Health Policy based on Innovative Simulation Approach. IEA-WCE 2017. (Saitama, Japan: 20 Aug. 2017)

7. Ito Y, Fukui K, Kondo N, Nakaya T. Monitoring health inequalities using government statistics in Japan: the current status and future challenge: Symposium 16: The first Japan-Korea-Taiwan Joint Epidemiology Seminar Session "Health-related database: utilization for epidemiological research". IEA-WCE 2017. (Saitama, Japan: 21 Aug. 2017)

8. Ito Y, Fukui K, Charvat H, Katanoda K, Matsuda T. Recent trends in regional differences in cancer survival in Japan: population-based cancer registry data in 1993-2008: Plenary Session 1. The 39th annual meeting of International Association of Cancer Registries.[Oral]. (Utrecht, Netherlands: 17 Oct. 2017)

9. Ito Y. Trends in Socio-Economic Inequalities in Cancer Outcome in Japan: Session 4- Cancer Registries. 2nd Pacific Rim Cancer Biostatistics Workshop. (Kanazawa, Japan: 12 Oct. 2017)

10. Ito Y. Cancer survival analysis for patients using population-based cancer registry data: The Young Investigator Awards Lectures. The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association.YIA-11. (Yokohama, Japan: 28 Sep. 2017)

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得
該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし

報告書中で引用した文献

1. Cancer Intervention and Surveillance Modelling Network (CISNET). www.cisnet.cancer.gov (accessed 13 April 2018).
2. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315:2595-609. (in eng).
3. OncoSim - Answer complex questions to improve patient outcomes and optimize cancer system resources. [homepage on the Internet]; c2018. Available from: <https://www.partnershipagainstcancer.ca/tools/oncosim/>
4. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al. Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation-outcomes and cost-effectiveness. Lung Cancer. 2016;101:98-103. (in eng).

補遺：CAMOS-J CRCの改訂版に関する資料

➤ 検診受診なし Simulation (斜体文字は腫瘍ベースデータ)

1. 他死因死亡フラグの発生 (個人ベース) 【図1の 】
 - 他死因死亡フラグを発生
 - 主要データ
 - Input : Data01 (初期個人ベースデータ)
 - Output : Data (他死因死亡フラグデータベース)
 - 変数はバイナリで, 0 : 生存, -100 : 他死因死亡
 - Parameter : B0 (年齢階級別他死因死亡割合)
 - SubOutput : なし
 - データ数と年齢を基に個人ベースデータに他死因死亡フラグ(-100)を立てる
 - Parameter B0 の発生に関しては, Kamo 2007 の生命表を用いる.
2. Adenoma フラグ発生(腫瘍ベース) 【図1の 】
 - 他死因死亡フラグ作成済みの個人ベースデータを使用して, Adenoma に関する腫瘍ベースデータを作成
 - 主要データ
 - Input : Data (他死因死亡フラグ付与済みデータ)
 - Output : *Aden* (adenoma フラグ付与済みデータ)
 - 変数はバイナリで, 0 : Adenoma なし, 1 : Adenoma あり
 - Parameter : なし
 - SubOutput : なし
 - これ以降腫瘍ベースのデータはこちらを使用する
 - 個人ベースデータ内で腫瘍を発生させ腫瘍ベースのデータに振り分ける
 - シミュレーションの都合上, 1年に発生する adenoma の個数は多くとも1つとする
3. Adenoma から前臨床腫瘍へ進行(腫瘍ベース) 【図1のと 】
 - Adenoma データを前臨床腫瘍へ進行させる.
 - 主要データ
 - Input : *Aden* (adenoma フラグ付与済みデータ)
 - Output : *Pre* (含前臨床腫瘍データ)
 - Parameter : B2 (年齢階級別アデノーマ成長割合), B3 (ステージ進行割合)
 - SubOutput : なし
 - adenoma データを前臨床腫瘍へ進行させる.
 - ステージ進行はここで行う(臨床段階に入ってから治療が開始されるため, 進行は起こらないという仮定)
 - ここまでは, すべての腫瘍ベースデータにたいして一律の処理を行っている.
 - 今後は, 前臨床腫瘍へあがったもののみを取り出して処理する.
4. 前臨床から臨床腫瘍へ進行(腫瘍ベース) 【図1の 】
 - 前臨床腫瘍を臨床腫瘍へ進行させる.
 - 主要データ
 - Input : *Pre* (含前臨床腫瘍データ)
 - Output : *Clin* (含臨床腫瘍データ)
 - Parameter : *sourjoun time*(=5)
 - SubOutput : *Pre2* (前臨床腫瘍データ)
 - *Pre* データから前臨床腫瘍のみを抜き出し, その後, *sourjoun time* を使用して臨床腫瘍へ進行させる.
 - *Sourjoun time* はドイツの論文(要 REF)から5年とし, 対数正規乱数から発生させる
5. 腫瘍ベースの集約および個人ベースへ反映 (腫瘍ベース 個人ベース)
 - 腫瘍ベースデータを集約し, 個人ベースデータへ反映させる.
 - 主要データ

Input : Clin (臨床腫瘍データ)
 Output : Clin2 (個人ベース臨床腫瘍データ)
 Parameter : なし
 SubOutput : なし

- 一人につき複数ある腫瘍ベースデータを集約し, 個人ベースデータへ反映させる
- 集約作業については, 臨床ステージへの進行が最も早かったものを用いることによる

6. 大腸がん死亡フラグ発生 【図1の】

- 大腸がん死亡フラグを発生
- 主要データ

Input : Clin2 (個人ベース臨床腫瘍データ)
 Output : Clin3 (大腸がん死亡フラグ発生済みデータ)
 Parameter : BS2 (年齢階級別死亡確率), Pi (年齢階級別生存確率)
 SubOutput : なし

- 大腸がんの死亡フラグを発生させる
- 大腸がん死亡フラグは以下の通り
 限局死亡 : -1000, 隣接, 浸潤死亡 : -2000, 遠隔転移死亡 : -3000

ステージに関するアウトプット・パラメータの一覧

		大腸がん (限局)	大腸がん (領域・浸潤)	大腸がん (遠隔)	他死因
個人ヒストリー	死亡	-1000	-2000	-3000	-100
腫瘍データベ	前臨床	10	20	30	-
	臨床	100	200	300	-

まずは, 次項説明する「検診あり」でのシミュレーションを完成させる。
 そこから検診の要素を除外することにより, 上記のバーチャルな「検診なし」の世界における人口分布を構成する。
 以下, 検診受診に関する様々な介入シナリオに対しては, ここで構成した人口を基準とする。
 シミュレーション全体の流れについては, 図3および4を参照。

➤ 検診受診あり Simulation (斜体文字は腫瘍ベースデータ)

1. 検診受診データの作成 (個人ベース)

- 検診受診フラグを発生
- 主要データ

Input : Data1_Base(検診なし仮想データ), REF_Base(対象者保健種別データ)

Output : Scr (検診受診データベース)

Parameters : R1(仮想社会保険受診者年齢階級別受診率), RR1(仮想国民健康保険受診者年齢階級別受診率)

Suboutput : なし

- Data1_Base を基に、自殺、がん死、がん臨床段階(がん臨床段階では検診受診しない仮定)以外の対象に対して、REF_Base による保健種別と R1, RR1 による検診受診率を使用して確率的に検診受診(1)か否か(0)を割り振る。

2. 保険種別データの作成 (個人ベース)

- 検診受診者の属性にあたる保健種を作成する
- 主要データ
- 保健種については国民生活基礎調査より作成

3. 腫瘍別に検診を受診 (腫瘍ベース)

- 1 で作成した検診受診データを使用して腫瘍ベースで検診を受診させる
- 主要データ

Input : Pre_Base(検診なし仮想前臨床データ)

Output : scrPre (検診後前臨床データ)

Parameters : Sen1(adenoma 感度), Sen2(前臨床感度), Spe(特異度), SubScreening(年齢階級別精密検査受診率)

SubOutput : SubScrData0(検診受診者結果データ), SubScrData1(精密検査受診結果データ), Harm(有害事象発生データ)

- 仮想世界における検診なしの状態での前期臨床データである Pre_Base に対して検 1 で作成した検診受診データを使用して腫瘍ベースでの検診受診および精密検査受診を行う。
- 検診受診腫瘍に関しては以下の 3 つのパターンで精密検査対象腫瘍へ確率的に割り振り、その後、対象者を抜き出す。
 - ・ 『検診受診ありかつ adenoma』 に対して確率 Sen1 で陽性アデノーマ
 - ・ 『検診受診ありかつ前期臨床』 に対して確率 Sen2 で陽性腫瘍 (臨床段階)
 - ・ 『検診受診ありかつ非 adenoma・前臨床』 に対しては確率(1-Spe)で偽陽性腫瘍
- 精密検査受診対象者に関しては年齢階級別の精密検査受診率を使用して確率的に精密検査受診者か否かを割り振る。なお精密検査受診を行ったものに対しては、精密検査受診時点の状態に応じて次の 2 パターンの変化を行う。
 - ・ 『精密検査受診時 adenoma 保有あり』 全ての腫瘍に対してアデノーマ摘出したとして、次年齢時点で adenoma free (-50)
 - ・ 『精密検査受診時前臨床保有あり』 次年齢時点で臨床段階へ(100, 200, 300)
- なお精密検査受診対象者データと年齢階級別有害事象発生率を使用して年齢階級別有害事象発生数を発生させる。(アデノーマ・腫瘍の有無に係わらず、精検受診人数×有害事象発生率により、harm を被った人数を算出する)
- 今回のシミュレーションでは、擬陽性者を直接的に有害事象者とは割り振らない。(数のみモニタリングしておく。)

4. 検診発見腫瘍を抽出

- 前臨床段階を臨床段階へ進行させる (検診を除く)
- 主要データ

Input : Pre2(前臨床段階腫瘍データ), Pre20(仮想世界前臨床段階腫瘍データ)

Output : Clin(Pre2, Pre20 差分臨床腫瘍データ)

- 検診介入を行った scrPre からさらに前臨床腫瘍のみを保有するレコードを取得し(Pre2)これを検診非実施の仮想世界の対応するデータ(Pre20)と比較することで検診によって介入が行われたデータのみ(Clin)を抜き出す。
5. 腫瘍ベースの集約および個人ベースへ反映
 - 腫瘍ベースとなっているデータを個人ベースに集約する。
 - ・ Input : Clin(差分臨床腫瘍データ)
 - ・ Output : Clin2(集約後個人ベース差分臨床データ)
 - 腫瘍ベースとなっているデータを個人ベースのデータへ集約する。ここでは、検診で介入が行った対象のみを抜き出している
 6. 抽出されたデータの大腸がん死亡フラグ発生
 7. 検診介入のあった個人の変更を反映

各アウトプットにおける変数の一覧

		個人データベース	腫瘍データベース
死亡	他死因	-100	
	限局	-1000	
	領域	-2000	
	浸潤	-3000	
アデノーマ			1
前臨床	限局		10
	領域		20
	浸潤		30
臨床	限局	100	
	領域	200	
	浸潤	300	
検診	アデノーマ抽出	-50	

【参考図】

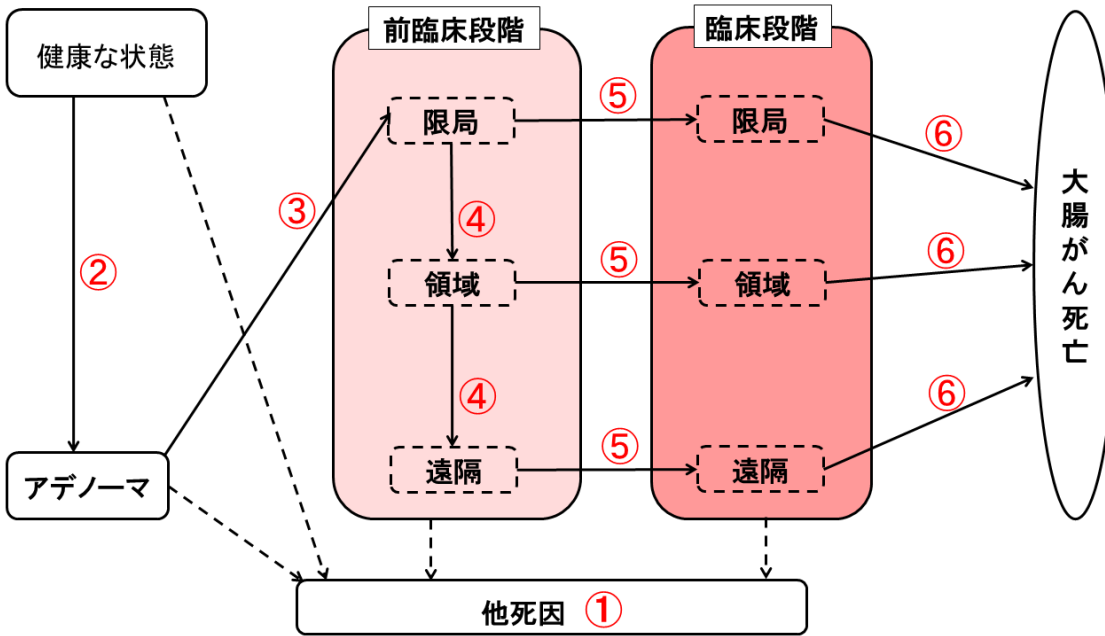


図1．大腸がん自然史モデル

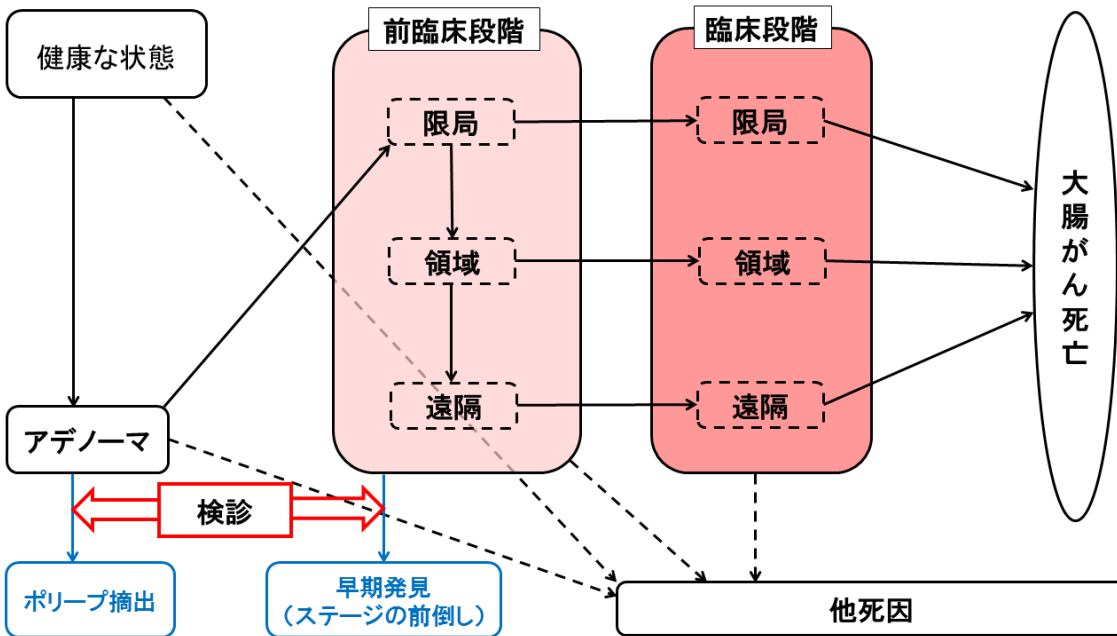


図2．介入効果の導入

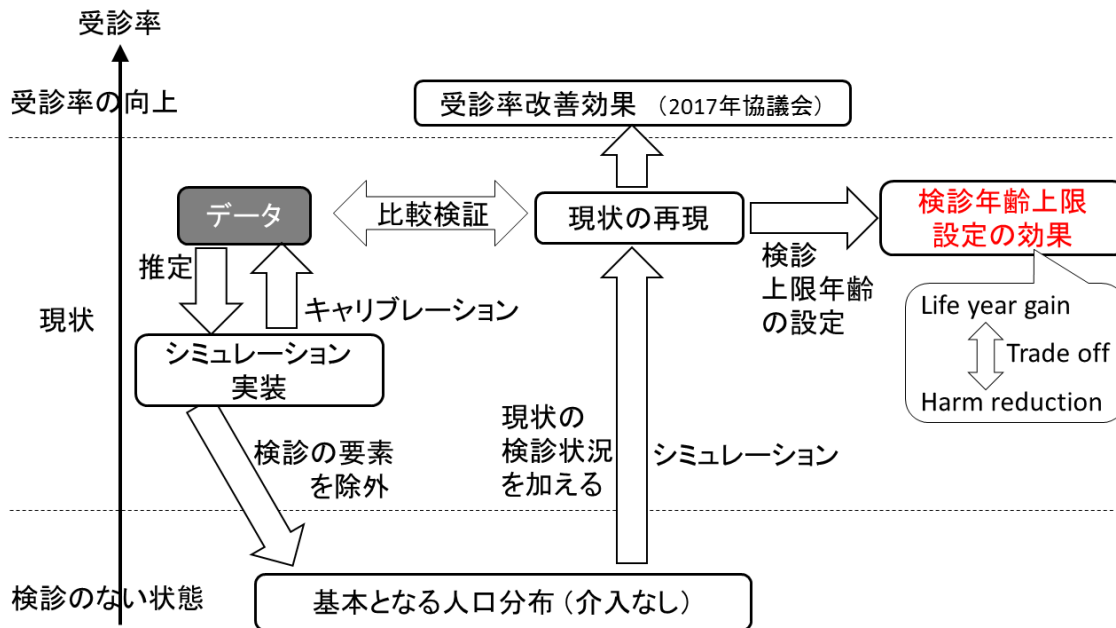


図3 . シミュレーションの概略図

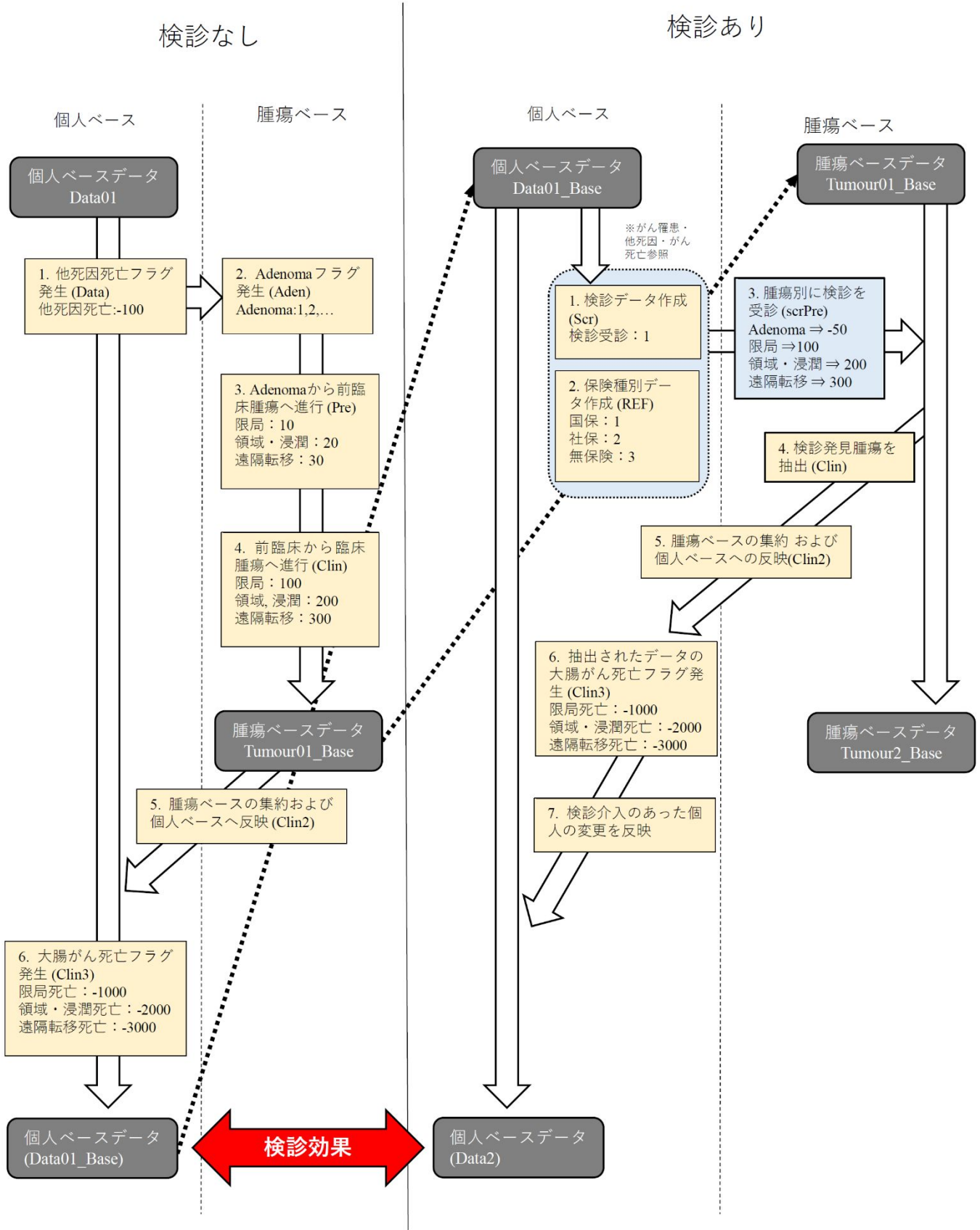


図4 . シミュレーションにおける入出力ファイルおよび変数設定について